ORSAY
Série A
N° d'Ordre : 1071

PARIJS

INFLUENCE D'UNE SURCHARGE EN CHLORURE DE SODIUM SUR LA TENEUR EN 5-HYDROXYTRYPTAMINE DU COEUR, CHEZ LE RAT.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME D'ACTION DE L'AMINE AU NIVEAU CARDIAQUE.

Article principal

recouvrant en partie la Thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles, enregistrée au C.N.R.S. sous le Numéro : A.O. 8222

de Françoise GODEFROY

soutenue le 14 Février 1973,
à la Faculté des Sciences d'Orsay
devant le Jury :

M. CORABOEUF	Président
M. ROFFI	Examinateurs
M. SCHMITT	
Melle BEAUVALLET	

JOURNAL
DE
PHYSIOLOGIE

EXTRAIT
(Tome 62, N° 3, 1970, pp. 255 à 271)

Influence d'une surcharge en sodium sur la noradrénaline et la 5-hydroxytryptamine du cerveau et du cœur, chez le rat

PAR

Françoise GODEFROY

[*Équipe de Recherche du C.N.R.S. n°* 26 (Directeur : M. BEAUVALLET), *associée à l'Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Paris*].

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

J. Physiol. Paris, 1970, 62, 255-271.

Influence d'une surcharge en sodium sur la noradrénaline et la 5-hydroxytryptamine du cerveau et du cœur, chez le rat (1)

PAR

Françoise GODEFROY

[*Équipe de Recherche du C.N.R.S. nº 26* (Directeur : M. BEAUVALLET), *associée à l'Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Paris* (2).]

Différents auteurs ont montré que, en dehors de tout agent pharmacodynamique et sur des animaux dont l'appareil rénal n'est pas altéré, la seule surcharge en chlorure de sodium (ClNa), par ingestion de quantités massives de ce sel, suffit à déclencher chez le rat un syndrome hypertensif malin avec lésions myocardiques et artériolaires. En effet SAPIRSTEIN et coll. (1950) ont observé que le simple fait de substituer à l'eau de boisson une solution de ClNa à 2 % élevait la pression sanguine du rat intact ; et GEPTS (1952) a constaté chez le même animal, par administration d'un régime hypersalé, des foyers parfois très étendus de nécrose myocardique. Ce dernier a signalé que dans les territoires atteints les fibres musculaires deviennent plus pâles, s'amincissent, se fragmentent et sont dissociées par une prolifération interstitielle fibroblastique. Dans les foyers de nécrose ou au voisinage de ceux-ci on rencontre fréquemment des artères dont la paroi est épaissie et infiltrée par une substance homogène qui occupe la média et les couches profondes de l'intima.

A partir de ces observations, TOUSSAINT et coll. (1953) ont étudié l'évolution de la tension artérielle et les transformations morphologiques que présentent les animaux soumis à ce régime hypersalé. Ces auteurs ont montré qu'il existerait une relation entre l'apparition de l'hypertension et l'élévation de la concentration plasmatique du sodium. Ils ont aussi constaté que l'hypertension et les nécroses artérielles peuvent se

(1) Reçu le 19 janvier 1970.
Ce travail effectué en collaboration avec J. WEIL-FUGAZZA fera l'objet d'une Thèse de Doctorat d'État à la Faculté des Sciences d'Orsay.
(2) 21, rue de l'École-de-Médecine, Paris-6e.

manifester indépendamment et semblent être provoquées par un déséquilibre ionique profond, retentissant secondairement sur l'hypophyse postérieure et les cellules musculaires lisses des artérioles.

En fait l'importance de l'ion sodium dans la pathogénie des cardiopathies et des états hypertensifs fut soulignée au cours des années suivantes par bon nombre d'autres auteurs.

Ainsi SELYE (1961) montra qu'un traitement combiné de certains corticoïdes et de sels de sodium peut provoquer, chez différentes espèces, des lésions myocardiques de trois types principaux : avec nécrose, avec hyalinisation ou avec calcification. Or les corticoïdes potentiellement pathogènes ne produisent aucune lésion cardiaque par eux-mêmes ; ils doivent être obligatoirement associés à un sel de sodium pour provoquer les cardiopathies.

Par ailleurs BRAUN-MENENDEZ (1954) attira l'attention sur de nombreux caractères communs à divers types d'hypertension expérimentale et en particulier sur les perturbations de la répartition de l'eau et du sodium entre les compartiments liquidiens de l'organisme. Plus tard FRIEDMAN et coll. (1959, 1963, 1964) mirent en évidence l'importance du gradient de concentration du sodium entre les secteurs intracellulaire et extracellulaire chez des animaux en hypertension expérimentale. Enfin CIER (1964, 1968) et CIER et coll. (1963) soulignèrent le fait que la rétention d'ion sodium associée à des perturbations de l'équilibre électrolytique est un élément commun à des états hypertensifs expérimentaux induits par des procédés divers.

Ainsi l'hypertension par la désoxycorticostérone ne se développe que dans la mesure où les animaux reçoivent du sel en quantité suffisante. Dans ce cas la teneur en sodium du secteur extracellulaire est deux à trois fois plus élevée que la normale. Il en est de même de l'hypertension expérimentale par ischémie rénale qui ne se développe pas si les animaux sont soumis à un régime sans sel. Chez les rats hypertendus on note alors une augmentation hautement significative de la teneur intracellulaire en sodium, et CIER et coll. (1963) confirment que l'hypertension discrète et transitoire observée à la suite d'une simple surcharge en sel est liée à une élévation importante du sodium intracellulaire, sans variation significative dans la répartition du potassium.

Malgré l'importance que ces différents chercheurs attribuent à l'ion sodium dans la pathogénie de l'hypertension et des cardiopathies, la plupart d'entre eux reconnaissent cependant que cette théorie uniciste ne peut tout expliquer et que bien d'autres facteurs sont susceptibles d'intervenir. Il est par exemple impossible de négliger le rôle de substances endocrines à propriétés hypertensives telles que la rénine ou plutôt l'angiotensine, les catécholamines, la vasopressine, etc..., ou dans certains cas le rôle du stress.

C'est pourquoi de nombreux auteurs ont tenté de relier les perturbations électrolytiques à des modifications éventuelles de la réactivité à ces substances pressives (GIONO-BARBER, 1966). Dans la majorité des cas il y a une augmentation de la réactivité vasculaire aussi bien aux catécholamines qu'à l'angiotensine ou même à la vasopressine dans des hypertensions expérimentales provoquées par des causes diverses.

Ces différents types d'hypertension ont également fait l'objet d'études très poussées sur les modifications que présentent les concentrations des catécholamines dans l'urine et dans certains tissus, notamment le tissu cardiaque. Les résultats de ces travaux ne sont pas univoques. Ainsi SOROKINA (1965) observe une diminution statistiquement significative de l'excrétion urinaire de la noradrénaline (Nor) chez les malades hypertendus par rapport aux sujets sains, alors que SPERANSKIS (1967) note une augmentation de l'excrétion de l'adrénaline (Ad) et de la Nor au cours du développement de l'hypertension artérielle.

Il en est de même en ce qui concerne les études faites sur la Nor cardiaque. C'est ainsi qu'au cours d'une hypertension provoquée par striction d'une artère rénale et néphrectomie contralatérale, SCHAEPDRYVER et coll. (1963) n'enregistrent pas de différence significative entre la teneur en Nor du myocarde des animaux témoins et

celle des animaux hypertendus. De même une hypertension transitoire provoquée par un régime surchargé en sel (ClNa 1 %) associé à des injections répétées de désoxycorticostérone ne produit pas de changement de la Nor cardiaque (Vapaatalo, 1968). Par contre, ce même traitement appliqué à des animaux ayant subi une néphrectomie unilatérale entraîne une diminution de la teneur en catécholamines endogènes du muscle cardiaque (Krakoff et coll., 1967). Cette diminution de la Nor du cœur se retrouve au cours d'une hypertension par ischémie rénale (Velly et coll., 1968).

Or d'après Doyle (1968) cette baisse serait directement liée à une perturbation de la répartition du sodium. Ce chercheur a en effet montré qu'une surcharge ou une déplétion en sel entraîne une diminution de la concentration de l'amine dans le myocarde.

L'association d'une baisse de la Nor cardiaque à une perturbation dans la répartition du sodium a également été signalée par Chidsey et coll. (1964) ainsi que par Spann et coll. (1965) dans le cas d'une insuffisance cardiaque expérimentale.

Ces dernières observations font revenir au premier plan l'importance de l'ion sodium et soulignent l'intérêt d'une étude systématique des substances endogènes à action pressive dans les états de déséquilibre électrolytique.

Une surcharge du régime en ClNa, sans autre apport pharmacologique, n'avait jusqu'à présent fait l'objet d'aucune recherche de cet ordre. C'est pourquoi nous avons entrepris l'étude des variations que pourraient présenter les teneurs en amines biogènes des tissus et de l'urine d'animaux soumis à ce régime salé qui entraîne un très important déséquilibre électrolytique d'une part et des lésions cardiaques associées à un syndrome hypertensif d'autre part.

Par amines biogènes nous entendons non seulement les catécholamines, mais aussi la 5-hydroxytryptamine (5-HT). En effet les différentes hypothèses émises ces dernières années sur le rôle physiologique de cette amine la font intervenir aussi bien dans la régulation de l'équilibre électrolytique que dans la régulation du système cardiovasculaire :

1° Son action sur le cœur et les vaisseaux a fait l'objet de nombreuses recherches.

Si ses effets presseurs, décrits par Page (1952, 1958), sont encore mal définis : elle est tantôt vasodilatatrice, tantôt vasoconstrictrice, son action sur le cœur est par contre plus nettement établie. Elle augmente la force contractile du myocarde, la fréquence et le débit cardiaques sans changer les pressions systématique et pulmonaire (Levy, 1957 ; Bojs, 1961 ; Buccino et coll., 1967 ; Carlson et coll., 1967). Elle possède de plus des effets métaboliques au niveau cardiovasculaire : elle augmente les acides gras libres et le glycérol du plasma, ainsi que la consommation d'O_2 du muscle cardiaque (Carlson et coll., 1967).

Toute la 5-HT sanguine est concentrée dans les plaquettes qui ne sont qu'un réservoir, cette amine n'y étant ni synthétisée, ni métabolisée. La désintégration des cellules sanguines pendant la coagulation entraîne une libération de la 5-HT qui peut alors agir sur la musculature du cœur et jouer un rôle dans la pathophysiologie de l'infarctus du myocarde (Bulle, 1957). Senderoff et coll. (1962) ont en effet observé une augmentation de la 5-HT sanguine chez des chiens ayant un infarctus expérimental aigu.

2° Ses propriétés antidiurétiques et aldostérogéniques sont également connues. On a pu constater qu'elle exerce une action directe sur le rein. *In vivo*, elle réduit la filtration glomérulaire et augmente la réabsorption tubulaire rénale du sodium chez le chien (Park et coll., 1968). Elle aurait par ailleurs la propriété de réduire la consommation spontanée de l'eau chez le rat (Joyce et Summerfield, 1966). Enfin elle exerce une action directe sur le cortex surrénal, libérant des composés de type aldostérone. En effet Rosenkrantz (1959) et Rosenkrantz et Laferte (1960) observent une rétention de sodium chez l'homme recevant de la 5-HT et une rétention de chlorures et d'eau chez le rat traité par cette même amine.

Deux théories sont actuellement avancées pour expliquer la régulation de la sécrétion d'aldostérone : l'une suppose un mécanisme régulateur périphérique, l'autre un mécanisme central. Farrell (1960) a émis l'hypothèse d'une intervention de l'épiphyse dans ce dernier mécanisme. Il a montré que les extraits épiphysaires possèdent une activité aldostérogénique qu'il attribue à la présence d'une hormone adrénoglomérulotrope. Mais pour Jouan (1968), les propriétés aldostérogéniques de ces extraits seraient en fait liées à leur richesse en 5-HT.

L'ensemble de ces données nous a amenée à entreprendre notre étude dans deux directions précises :

— d'une part nous basant sur l'hypothèse d'une intervention des amines au niveau du système nerveux central dans la régulation de l'équilibre électrolytique, nous avons déterminé les teneurs en 5-HT de l'épiphyse et du cerveau, ainsi que les teneurs en Nor du cerveau, chez des rats soumis à une surcharge du régime en ClNa ;

— d'autre part nous référant aux observations sur le lien direct entre la répartition du sodium et le taux de la Nor cardiaque, nous avons déterminé les teneurs de ces mêmes amines dans quelques organes périphériques et plus particulièrement dans le myocarde.

TECHNIQUES

Nos expériences ont été effectuées sur 250 rats mâles, de souche Wistar, pesant de 140 à 160 g. Les animaux ont reçu la nourriture normale des animaux de laboratoire mais disposaient d'eau salée (ClNa 2, 5 %) *ad libitum* comme seule boisson. Leur consommation de nourriture diminuant progressivement pendant la durée du régime, les rats témoins ne disposaient que d'une quantité de nourriture égale à la quantité consommée par les animaux au régime.

Les animaux témoins et traités ont été sacrifiés, par décapitation, après une durée du régime variable, allant de 2 à 40 jours et pour quelques expériences 3 mois. Les prélèvements des différents tissus, cerveau, cœur, rate, intestin, ont toujours été effectués à la même heure afin d'éviter les variations circadiennes bien connues des teneurs en amines.

Aussitôt prélevés, ces organes ont été plongés dans de l'acide perchlorique 0,4 N à 0°C, dans lequel ils ont été homogénéisés.

L'extraction des amines a été réalisée sur des colonnes de résines échangeuses d'ions :

Amberlite XE-64 pour la 5-HT (Bertler, 1961)

Dowex 50 WX8 pour la Nor (Bertler et coll., 1958).

La 5-HT est dosée dans l'éluat acide par la méthode de Bogdanski et coll. (1956) et la Nor par la méthode des trihydroxyindoles de Euler et Lishajko (1959).

Les dosages ont été réalisés sur un spectrofluorimètre Aminco-Bowman à double monochromateur.

Nous avons utilisé, pour l'étude de la vitesse de renouvellement de la 5-HT, d'une part du 5-hydroxytryptophane (5-HTP) (3) administré par voie IP à la dose de 50 mg/kg, et d'autre part un inhibiteur de la dopadécarboxylase le RO-4-4602 (4) (200 mg/kg par voie IP).

(3) Fluka A.G., Buchs, Suisse.

(4) Nous remercions vivement le Pr W. Haefely (Hoffmann-La Roche, Bâle) qui nous a aimablement fourni ce produit.

RÉSULTATS

I. — Étude de la 5-hydroxytryptamine et de la noradrénaline du tissu cérébral.

La première partie de notre expérimentation a porté sur l'étude des modifications de la 5-HT et de la Nor au niveau du tissu cérébral et plus particulièrement de la 5-HT épiphysaire, chez des rats soumis à un régime surchargé en chlorure de sodium.

A. La 5-hydroxytryptamine du tissu cérébral.

Les premiers résultats semblaient montrer chez certains rats une chute importante de la teneur de l'épiphyse en 5-HT :

Témoins : 0,076 ± 0,005 µg/glande
Traités : 0,059 ± 0,009 µg/glande
} $0{,}001 < P < 0{,}01$

et une augmentation plus générale de celle du cerveau (Beauvallet et coll., 1966).

Au cours de recherches plus systématiques, nous n'avons pas pu confirmer la baisse du taux de l'amine dans l'épiphyse, quelle que soit la durée de la surcharge en sel (tableau I).

Tableau I. — *Teneur en 5-hydroxytryptamine de l'épiphyse chez le rat après une surcharge du régime en chlorure de sodium.*

Durée du régime	N	Témoins	N	Traités	P
2 j	24	0,080 ± 0,005	24	0,080 ± 0,003	NS
8 j	30	0,093 ± 0,005	30	0,102 ± 0,007	NS
12 j	30	0,081 ± 0,004	30	0,084 ± 0,004	NS
40 j	10	0,078 ± 0,015	10	0,081 ± 0,003	NS

N : nombre d'animaux. NS : différence non significative
Résultats exprimés en µg/glande ± erreur standard.

Par contre, nous avons toujours constaté une augmentation statistiquement significative de la teneur en 5-HT du cerveau global, qui se manifeste surtout à partir du 12e jour et se maintient ensuite pendant toute la durée du régime (tableau II, fig. 1). On peut remarquer sur ce tableau, ainsi que sur les tableaux suivants, d'importantes variations dans les teneurs en 5-HT et en Nor des organes chez les animaux témoins. Ces fluctuations sont dues aux variations saisonnières, actuellement bien connues, enregistrées aux différentes périodes de l'année (Valzelli et Garattini, 1968 ; Hermann et coll., 1951 ; Beauvallet et Delost, 1958 ; Montagu, 1959 ; Leduc, 1961 ; Fugazza, 1963).

L'augmentation de la teneur en 5-HT dans le cerveau est plus particulièrement localisée au niveau mésencéphalo-diencéphalique, la teneur en 5-HT du cortex n'étant pas modifiée (fig. 2).

Cette augmentation est-elle due à une accélération de la synthèse de l'amine ou à un ralentissement de son utilisation ?

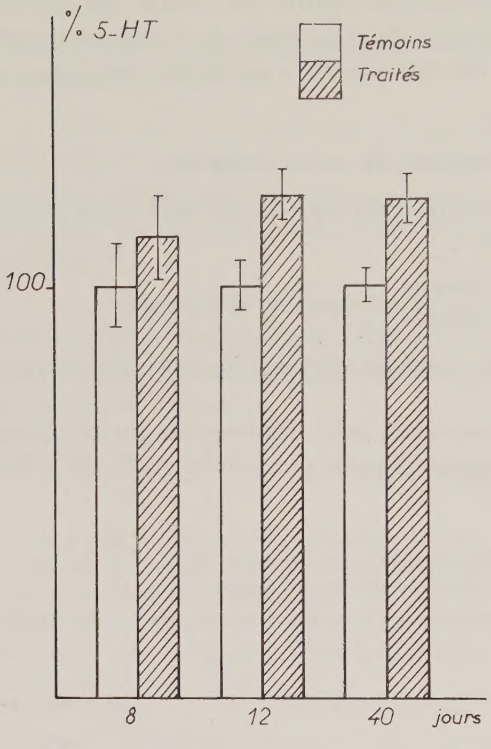

Fig. 1.

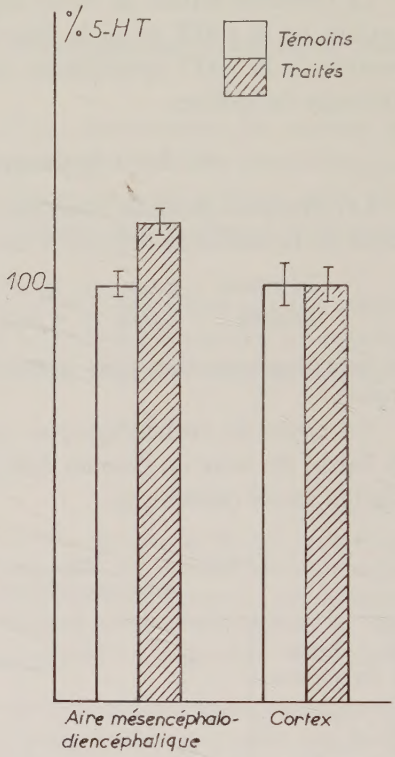

Fig. 2.

Fig. 1. — Variation (en %) de la teneur en 5-HT du cerveau au cours d'une surcharge du régime en ClNa.

Fig. 2. — Variation (en %) de la teneur en 5-HT du cortex et de l'aire mésencéphalo-diencéphalique après 12 jours de régime surchargé en ClNa.

1. *Synthèse de la 5-hydroxytryptamine.*

Pour pouvoir répondre à cette question nous avons, dans une première série d'expériences, étudié la synthèse de l'amine dans ces mêmes conditions de régime.

Pour cela nous avons comparé la quantité de 5-HT formée dans le tissu cérébral à partir de son précurseur direct le 5-HTP, chez des rats témoins et chez des rats au régime salé.

Nous avons constaté que, une heure après l'injection du précurseur, la synthèse de la 5-HT chez les animaux au régime n'était pas différente de celle des témoins (fig. 3).

Nous ne pouvons donc pas attribuer l'augmentation de la 5-HT cérébrale à une activation de la synthèse de l'amine.

2. *Utilisation de la 5-hydroxyptamine.*

Nous avons donc, dans une deuxième série d'expériences, injecté à nos rats, témoins et salés, un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, le RO-4-4602. Une heure après son administration, le cerveau a été prélevé et l'on a déterminé la quantité de 5-HT restante. Nous avons alors observé que chez les rats au régime salé la teneur en 5-HT est plus élevée que chez les rats témoins (fig. 3). Ceci indique donc que l'utilisation de l'amine est ralentie dans le cerveau des rats au régime, ce qui peut expliquer l'augmentation de la teneur en 5-HT observée.

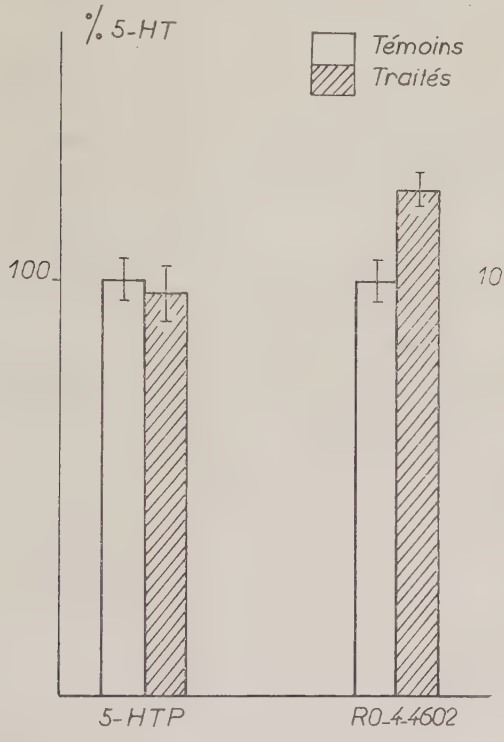

Fig. 3.

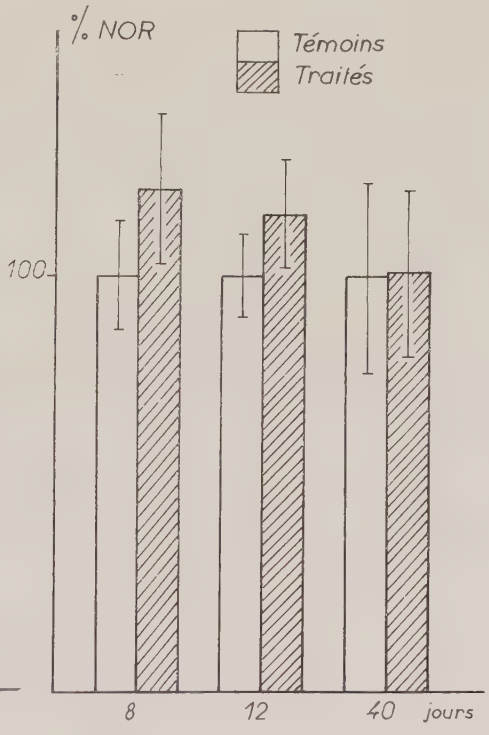

Fig. 4.

Fig. 3. — Variation (en %) de la teneur en 5-HT du cerveau chez les rats témoins et des rats soumis à une surcharge du régime en ClNa après administration de 5-HTP et de RO-4-4602.

Fig. 4. — Variation (en %) de la teneur en NOR du cerveau au cours d'une surcharge du régime en ClNa.

B. La noradrénaline du tissu cérébral.

Parallèlement à l'étude de la 5-HT, nous avons dosé la Nor cérébrale. Là nous n'avons jamais observé de variation de sa teneur pendant les 40 jours que dura l'expérience (tableau II, fig. 4).

TABLEAU II. — *Teneur en 5-hydroxytryptamine et en noradrénaline du cerveau chez le rat après une surcharge du régime en ClNa.*

Durée du régime	5-hydroxytryptamine					Noradrénaline				
	N	Témoins	N	Traités	P	N	Témoins	N	Traités	P
8 j	24	0,233 ± 0,025	24	0,263 ± 0,026	NS	18	0,180 ± 0,024	18	0,218 ± 0,041	NS
12 j	25	0,315 ± 0,019	26	0,386 ± 0,027	S	26	0,284 ± 0,030	27	0,327 ± 0,043	NS
40 j	6	0,226 ± 0,010	6	0,274 ± 0,018	S	6	0,206 ± 0,049	6	0,210 ± 0,044	NS

S : 0,001 < P < 0,01.
NS : non significatif

Résultats exprimés en µg/g ± erreur standard
N : nombre d'animaux.

TABLEAU III. — *Teneur en 5-hydroxytryptamine du duodénum et du gros intestin chez le rat après une surcharge du régime en ClNa.*

Durée du régime	Duodénum					Gros intestin				
	N	Témoins	N	Traités	P	N	Témoins	N	Traités	P
8 j	12	3,54 ± 0,36	12	3,42 ± 0,16	NS	12	3,76 ± 0,75	12	3,96 ± 0,85	NS
12 j	16	3,85 ± 0,37	16	3,52 ± 0,28	NS	16	2,49 ± 0,23	16	2,82 ± 0,28	NS
40 j	6	6,01 ± 1,35	6	5,95 ± 1,26	NS	6	2,90 ± 0,54	6	2,31 ± 0,88	NS

N : nombre d'animaux. NS : différence non significative.
Résultats exprimés en µg/g ± erreur standard.

TABLEAU IV. — *Teneur en 5-hydroxytryptamine et en noradrénaline du cœur chez le rat après une surcharge du régime en ClNa.*

Durée du régime	5-hydroxytryptamine					Noradrénaline				
	N	Témoins	N	Traités	P	N	Témoins	N	Traités	P
2 j	12	0,149 ± 0,007	12	0,109 ± 0,009	S	11	0,423 ± 0,023	11	0,420 ± 0,027	NS
12 j	18	0,220 ± 0,015	17	0,151 ± 0,012	S	13	0,407 ± 0,018	13	0,424 ± 0,026	NS
40 j	6	0,243 ± 0,031	6	0,139 ± 0,013	S	6	0,392 ± 0,029	6	0,313 ± 0,062	NS

S : 0,001 < P < 0,01
NS : non significatif.

N : nombre d'animaux.
Résultats exprimés en µg/cœur ± erreur standard

Donc, au niveau cérébral, une surcharge du régime en chlorure de sodium provoque une élévation du taux de la 5-HT, essentiellement dans la zone mésencéphalo-diencéphalique, sans modification du taux de la noradrénaline.

II. — Étude de la 5-hydroxytryptamine de quelques organes périphériques.

La deuxième partie de notre expérimentation a porté sur l'étude de la teneur en 5-HT de quelques organes périphériques :

— l'intestin, où d'une part l'amine se trouve en concentration particulièrement élevée et d'autre part les phénomènes de transport des ions sodium et potassium sont très actifs ;

— la rate, organe hématopoïétique, très riche en amine, cette richesse étant peut-être en rapport avec sa grande vascularisation : les plaquettes sanguines constituent un important réservoir de 5-HT ;

— enfin le cœur, étant donné les lésions myocardiques provoquées par la surcharge du régime en sel. La présence de 5-HT y a été signalée, en faible quantité par Udenfriend et coll. (1957) et plus récemment par Klingman (1969) ; mais le rôle de cette amine dans le myocarde n'a, jusqu'à présent, fait l'objet d'aucune étude.

A. La 5-hydroxytryptamine du tissu intestinal.

Au cours de la surcharge du régime en sel, la 5-HT intestinale ne varie pas, que ce soit au niveau du duodénum ou du gros intestin, après 8, 12 et même 40 jours de régime (tableau III).

B. La 5-hydroxytryptamine de la rate.

Au niveau de la rate, la teneur en 5-HT n'est pas modifiée à la suite de ce régime :

Témoins : 1,59 ± 0,26 µg
Traités : 1,41 ± 0,25 µg
} La différence n'est pas significative.

Les animaux soumis à un tel régime perdent rapidement du poids. Cet amaigrissement s'accompagne d'une diminution du poids de quelques organes, en particulier de la rate et aussi du cœur. C'est pourquoi ces résultats ainsi que les suivants ont été exprimés en teneur globale.

C. La 5-hydroxytryptamine du myocarde.

Les variations vont apparaître au niveau du myocarde où, dès le 2e jour, la 5-HT diminue de façon statistiquement significative (tableau IV, fig. 5). Cette baisse se maintient pendant toute la durée du régime (Beauvallet et coll., 1968). Quelques animaux ayant survécu pendant 3 mois présentaient toujours une diminution de la 5-HT cardiaque :

Témoins : 0,301 ± 0,093 µg
Traités : 0,149 ± 0,016 µg
} $P = 0{,}05$

On notait également après ces 3 mois, une augmentation significative de la 5-HT cérébrale :

Témoins : 0,139 ± 0,008 µg/g
Traités : 0,173 ± 0,003 µg/g
} 0,01 < P < 0,02

sans changement dans la 5-HT intestinale :

Témoins : 3,05 ± 0,47 µg/g
Traités : 2,42 ± 0,51 µg/g
} Cette différence n'est pas significative.

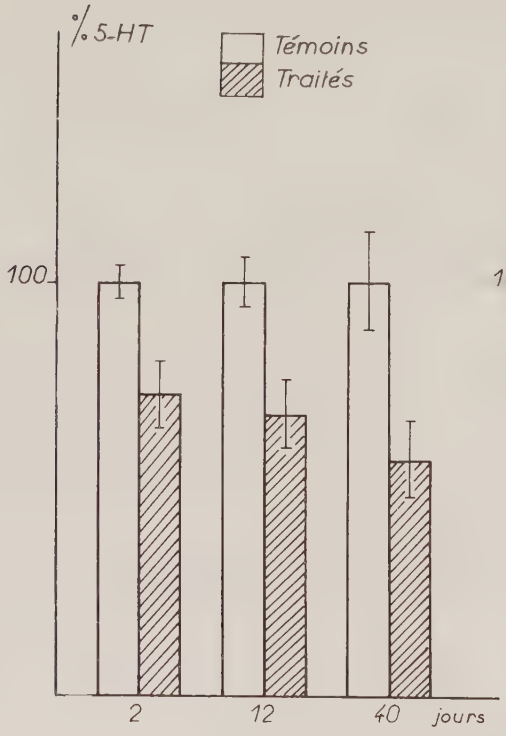

Fig. 5.

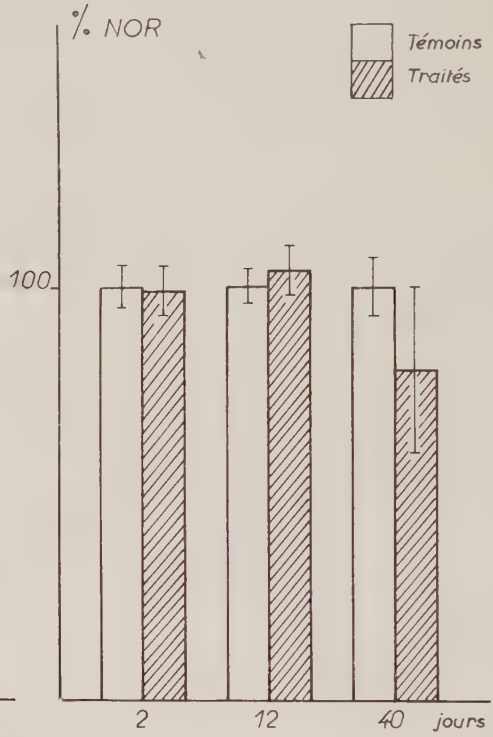

Fig. 6.

Fig. 5. — Variation (en %) de la teneur en 5-HT du cœur au cours d'une surcharge du régime en ClNa.

Fig. 6. — Variation (en %) de la teneur en NOR du cœur au cours d'une surcharge du régime en ClNa.

Cette baisse de 5-HT du myocarde ne s'accompagne, à aucun moment, d'une variation significative du taux de la Nor (tableau IV, fig. 6).

Nous avons donc pu constater que, chez le rat, une surcharge du régime en chlorure de sodium n'entraîne pas de modification de la teneur en noradrénaline du cerveau et du cœur, bien que certains auteurs aient pu observer des modifications de cette amine dans d'autre cas de déséquilibre électrolytique.

Nous n'excluons d'ailleurs pas une modification de l'activité du système adrénalino-sécréteur puisque nous avons nous-même observé, sur un lot de rats soumis au régime salé, une augmentation de la teneur en adrénaline au niveau des surrénales sans variation de la teneur en noradrénaline, une excrétion urinaire accrue d'adrénaline et une diminution fugace de celle de la Nor (Beauvallet et coll., 1966).

DISCUSSION

Il ressort de l'ensemble de nos expériences, qu'à côté d'une modification de l'activité du système adrénalino-sécréteur, ce régime met en jeu la 5-hydroxytryptamine puisque nous constatons des variations importantes de sa teneur dans le diencéphale et dans le myocarde.

Ces résultats sont difficiles à interpréter car aucune étude n'a été faite jusqu'à présent sur la 5-HT tissulaire dans les cas de déséquilibre électrolytique. Nous allons tenter cependant d'expliquer nos résultats en nous référant aux différents travaux effectués sur cette amine.

Une des raisons pour lesquelles nous avions entrepris notre travail, était l'hypothèse du rôle éventuel de la 5-HT épiphysaire dans la régulation de l'équilibre électrolytique.

Malgré les quelques effondrements spectaculaires de cette 5-HT épiphysaire observés au cours des premières expériences, nous ne pouvons conclure à une intervention de l'épiphyse, par l'intermédiaire de la 5-HT, au cours d'un régime hypersalé, car nous n'avons pu confirmer ultérieurement ces premiers résultats. Nous pensons qu'au début de notre expérimentation un état de santé déficient des animaux associé à l'isolement que nous leur imposions pour recueillir l'urine ont pu créer une situation de stress qui a favorisé l'effondrement de la 5-HT épiphysaire.

Par contre il est certain que la teneur en 5-HT du cerveau augmente après plusieurs jours de régime sans modification de la teneur en Nor cérébrale.

Cette élévation de la 5-HT traduit-elle une modification de l'activité des neurones sérotoninergiques centraux au cours de cette perturbation de l'équilibre électrolytique ?

Cette hypothèse peut être envisagée si l'on se rappelle que, d'après certains auteurs, il existe un rapport entre la sécrétion d'ACTH et les monoamines cérébrales. Eechaute et coll. (1962) et Westermann et coll. (1961, 1962) ont en effet montré que l'administration de réserpine dont l'effet principal semble bien être la destruction des lieux de stockage normaux des monoamines, provoque une stimulation de l'activité corticosurrénalienne qui s'accompagne d'une chute de la teneur en ACTH hypophysaire. L'iproniazide, inhibiteur de la monoamine oxydase qui abolit les effets centraux de la réserpine, bloque aussi l'action de cette substance sur l'activité surrénalienne (Eechaute et coll., 1962 ; Schaepdryver et Preziosi, 1959 ; Manca et coll., 1963). Pour ces auteurs il existerait une association étroite entre l'hypersécrétion d'ACTH et la diminution des réserves en monoamines cérébrales produite par la réserpine.

Il est donc plausible d'envisager qu'une surcharge en sel qui entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone (Spät et coll., 1966) puisse s'accompagner d'une mise au repos des neurones sérotoninergiques centraux. C'est ainsi que nous avons observé une synthèse normale de la 5-HT mais une utilisation ralentie de l'amine dans le cerveau de rats au régime salé.

Rappelons en outre que Ranschkoll et Farrell (1956) ont montré que la sécrétion d'aldostérone diminue après suppression des aires cérébrales situées entre la partie rostrale du corps calleux et la partie médiane des tubercules quadrijumeaux, mais reste inchangée après décortication. Ces auteurs mettaient ainsi en évidence le rôle du diencéphale dans le contrôle de la sécrétion d'aldostérone. Or au cours de nos expériences, seule la teneur en 5-HT de la zone mésencéphalo-diencéphalique est modifiée, alors que celle du cortex ne varie pas.

Cette hypothèse d'une mise au repos des neurones sérotoninergiques diencéphaliques, liée aux modifications de l'activité de la corticosurrénale doit cependant être envisagé avec prudence. En effet Preziosi et coll. (1968) n'ont pu confirmer l'importance de la déplétion hypothalamique en 5-HT dans l'activation du cortex surrénal par la voie CRF-ACTH. En utilisant des substances telles que la parachlorophénylalanine, la prénylamine ou l'α-méthyl dopa qui, par des mécanismes d'action différents, entraînent la déplétion de l'une ou l'autre des amines cérébrales, ces auteurs n'ont pas observé d'activation corticosurrénalienne.

Il se peut donc que cette augmentation de la teneur en 5-HT du tissu cérébral soit tout simplement liée à une diminution de l'activité de la monoamine oxydase. Il a été montré en effet que l'activité de cette enzyme est réduite au cours d'un stress, et il est certain qu'un régime hypersalé constitue un stress pour l'animal. Mais dans ces conditions nous aurions observé également une augmentation de la teneur en Nor, ce qui n'a jamais été le cas.

En ce qui concerne la 5-HT du myocarde, elle n'a pratiquement pas été étudiée, et à notre connaissance deux auteurs seulement ont signalé des modifications de cette amine dans le cœur : Serrano et coll. (1966) d'une part qui a observé une augmentation après une légère asphyxie et Klingman (1969), d'autre part chez des rats immunosympathectomisés. Nous ne pouvons donc qu'émettre quelques hypothèses de travail pour tenter d'interpréter la baisse de 5-HT que nous observons dans le tissu cardiaque.

Selon Klingman (1969) il pourrait exister un rapport entre le degré d'activité du système sympathique et la teneur en 5-HT des organes périphériques. Il a en effet constaté que, chez des rats immunosympathectomisés (par injection d'anti-sérum Nerve Growth Factor (NGF) dès la naissance et pendant 6 jours), la teneur en 5-HT des glandes sous-maxillaires, du cœur et du cæcum est augmentée. Dans les autres organes, poumon, intestin grêle, foie et utérus, cette teneur est légèrement augmentée mais pas de façon significative. Cette élévation peut résulter d'une action directe de l'antisérum NGF. Mais Klingman a pu observer qu'après injection de cet anti-sérum, l'élévation de 5-HT est plus particulièrement importante dans les organes où l'innervation sympathique

est pratiquement nulle. Il a donc émis l'hypothèse que la teneur en 5-HT de ces organes pourrait être sous la dépendance de l'innervation sympathique.

Or plusieurs auteurs ont signalé que la capacité des granules sympathiques à lier et à stocker de la Nor est influencée par l'état de la balance du sodium (Champlain et coll., 1967). Ainsi Krakoff et coll. (1967) ont montré que, chez des rats hypertendus par néphrectomie unilatérale et administration de désoxycorticostérone et de ClNa, il y a un défaut dans le stockage et la rétention de Nor par les granules des nerfs sympathiques. La quantité de catécholamines extraneuronale physiologiquement active sur les récepteurs est donc plus importante.

Nous avons nous-même noté une activation du système adrénalino-sécréteur chez des rats soumis au régime salé, ce qui nous permet d'envisager une hyperactivité sympathique au niveau du myocarde. La baisse de la teneur en 5-HT que nous observons ne correspondrait-elle pas alors à un phénomène inverse de celui signalé par Klingman : hyperactivité sympathique entraînant une baisse de teneur en 5-HT du cœur. Il ne s'agit évidemment que d'une simple hypothèse de travail qui nous amènera à étudier de façon plus précise l'activité sympathique des animaux soumis à une surcharge en sel.

Enfin si l'on se rappelle les propriétés de la 5-HT, on peut penser que le myocarde utilise plus particulièrement cette amine pour pallier les perturbations entraînées par ce déséquilibre électrolytique, notamment pour maintenir la fréquence et le débit cardiaques qui paraissent modifiés à la suite de ce régime.

C'est pourquoi nous envisageons de poursuivre cette étude de la 5-HT du myocarde en liaison avec la fréquence des contractions, le débit cardiaque et l'état tensionnel des animaux, au cours de lésions myocardiques ou encore sous l'influence de différentes substances actives sur le myocarde.

RÉSUMÉ

Nous avons étudié dans ce travail les variations du taux des amines biogènes (catécholamines et 5-hydroxytryptamine) provoquées par une surcharge du régime en chlorure de sodium (eau de boisson à 2,5 %), chez le rat. Ce régime entraîne un très important déséquilibre électrolytique ainsi que des lésions cardiaques associées à un syndrome hypertensif.

Nous avons observé :

1° à partir du 12e jour, une élévation significative de la teneur en 5-hydroxytryptamine du cerveau plus particulièrement localisée dans la zone mésencéphalodiencéphalique, sans modification de la teneur en noradrénaline. Il semble que cette augmentation de la 5-hydroxytryptamine soit due à un ralentissement de l'utilisation de l'amine ;

2° dès le 2e jour, une diminution statistiquement significative de la teneur en 5-hydroxytryptamine dans le cœur, sans modification dans la rate, le duodénum et le gros intestin. Cette baisse se maintient pendant toute la durée du régime

(3 mois). Elle ne s'accompagne, à aucun moment, d'une variation significative du taux de la noradrénaline.

L'élévation du taux de la 5-hydroxytryptamine au niveau cérébral nous a amenés à envisager l'hypothèse d'une mise au repos des neurones sérotoninergiques centraux liée à une importante réduction de la synthèse d'aldostérone provoquée par une surcharge en sel.

Nous avons suggéré par ailleurs que la baisse de 5-hydroxytryptamine dans le cœur pouvait être due à une utilisation accrue de l'amine par cet organe pour pallier les perturbations entrainées par le déséquilibre électrolytique.

SUMMARY

The effect of sodium excess on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the brain and heart of the rat.

This is a study of changes in catecholamine and 5-hydroxytryptamine levels in the rat during overloading with sodium chloride (2,5 % in the drinking water) ; a regime which upsets electrolyte equilibrium as in the cardiac lesions of hypertension.

1. From day 12 there was a significant rise of the 5-hydroxytryptamine level in the brain, especially in the mesencephalo-diencephalic region, but no changes in noradrenaline. It seems likely that this increase of 5-hydroxytryptamine was caused by diminished utilisation of the amine.

2. From day 2 there was a statistically significant fall in the level of 5-hydroxytryptamine in the heart, but no changes in the spleen, duodenum, or large intestine. This fall was maintained throughout the regime (3 months). At no time was it associated with a significant change in the noradrenaline level.

The increase in cerebral 5-hydroxytryptamine has suggested the hypothesis that there is diminished activity of central serotoninergic neurones associated with a fall in aldosterone synthesis during the salt excess.

In another connection it has been suggested that the fall of 5-hydroxytryptamine in the heart may be due to an increased utilisation there, in dealing with the disturbances produced by the upset in electrolyte equilibrium.

BIBLIOGRAPHIE

Beauvallet, M. et Delost, P. (1958). Variations de la teneur surrénalienne en amines médullaires chez la souris en fonction du sexe, de l'âge et de la castration. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **152**, 1056-1059.

Beauvallet, M. Fugazza, J. et Godefroy, F. (1966). Influence d'une surcharge du régime en chlorure de sodium sur la teneur en catécholamines des surrénales et leur excrétion urinaire chez le rat. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **160**, 1418-1420.

Beauvallet, M., Godefroy, F. et Fugazza, J. (1966). Influence d'une surcharge du régime en chlorure de sodium sur la teneur en 5-hydroxytryptamine du cerveau et de l'épiphyse chez le rat. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **160**, 1218-1220.

BEAUVALLET, M., GODEFROY, F. et WEIL-FUGAZZA, J. (1968). Modification de la teneur en 5-hydroxytryptamine du cœur au cours d'une surcharge du régime en chlorure de sodium. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **162**, 2085-2088.

BERTLER, A. (1961). Effect of reserpine on storage of catecholamines in brain and other tissues. *Acta physiol. scand.*, **51**, 75-83.

BERTLER, A., CARLSSON, A. et ROSENGREN, E. (1958). A method for the fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues. *Acta physiol. scand.*, **44**, 273-292.

BOGDANSKI, D. F., PLETSCHER, A., BRODIE, B. B. et UDENFRIEND, S. (1956). Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol.*, **177**, 82-88.

BOJS, G. (1961). An experimental study on serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) on man with special reference to renal function. *Scand. J. clin. lab. Invest.*, **13**, suppl. 55, 1-88.

BRAUN-MENENDEZ, E. (1954). Water and electrolytes in experimental hypertension. In : *Hypertension, humoral and neurogenic factors. Ciba Found. Symp.*, Churchill, London, 238-249.

BUCCINO, R. A., COVELL, J. W., SONNENBLICK, E. H. et BRAUNWALD, E. (1967). Effects of serotonin on the contractile state of the myocardium. *Amer. J. Physiol.*, **213**, 483-486.

BULLE, P. H. (1957). Chlorpromazine and reserpine prevention of myocardial damage by histamine and serotonin. *Science*, **126**, 24-26.

CARLSON, L. A., EKELUND, L. G. et ORÖ, L. (1967). Metabolic and cardiovascular effects of serotonin. *Life Sci.*, **6**, 261-271.

CHAMPLAIN, J. DE, KRAKOFF, L. et AXELROD, J. (1967). Relationship between sodium balance, blood pressure, and norepinephrine storage. *Clin. Res.*, **15**, 197.

CHIDSEY, C. A., KAISER, G. A., SONNENBLICK, E. H., SPANN, J. F. et BRAUNWALD, E. (1964). Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in the dog. *J. clin. Invest.*, **43**, 2386-2393.

CIER, J. F. (1964). Les diurétiques sulfamidés dans l'hypertension rénale expérimentale. *Actualités pharmacol.*, Masson, Paris, **17**, 41-68.

CIER, J. F. (1968). Les perturbations de l'équilibre ionique dans l'hypertension artérielle expérimentale. *Actualités physiol. pathol.*, Masson, Paris, **2**, 57-80.

CIER, J. F., BESSON, J. et CHAMBON, R. (1963). La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale par surcharge du régime en chlorure de sodium chez le rat. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **157**, 307-310.

DOYLE, A. E. (1968). Endogenous Catecholamines content of Cardiac muscle in sodium — loaded and sodium — depleted rats. *Lancet*, **1**, (7557), 1399-1400.

EECHAUTE, W., LACROIX, E., LEUSEN, I. et BOUCKAERT, J. J. (1962). L'activité du cortex surrénalien sous l'influence de la réserpine et de l'iproniazide. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **139**, 403-414.

EULER, U. S. VON et LISHAJKO, F. (1959). The estimation of Catecholamines in urine. *Acta physiol. scand.*, **45**, 122-132.

FARRELL, G. (1960). The control of aldosterone secretion. Influence of the epiphysis cerebri. *1st Int. Congr. Endocr., Copenhague*, Symp. **3**, lect. 1.

FRIEDMAN, S. M. et FRIEDMAN, C. L. (1963). Effects of ions on vascular smooth muscle. *Handbook of physiology*. II. *Circulation*, **2**, William et Wilkins Cy, éd., Baltimore, 1135-1166.

FRIEDMAN, S. M. et FRIEDMAN, C. L. (1964). Ionic basis of vascular response to vasoactive substances. *Canad. med. Ass. J.*, **90**, 167-173.

FRIEDMAN, S. M., JAMIESON, J. D. et FRIEDMAN, C. L. (1959). Sodium gradient, smooth muscle tone and blood pressure regulation. *Circulat. Res.*, **7**, 44-53.

FUGAZZA, J. (1963). Contribution à l'étude de la noradrénaline cérébrale. *J. Physiol. Paris*, **55**, suppl. 5., 76 pp.

GEPTS, W. (1952). Lésions de myocardite, de péricardite et de pancréatite provoquées chez les rats soumis à un régime surchargé en chlorure de sodium. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **146**, 307-309.

GIONO-BARBER, H. (1966). Quelques aspects de la physio-pathologie et de la pharmacologie de l'hypertension artérielle. *Actualités pharmacol.*, Masson, Paris, **19**, 227-253.

HERMANN, H., CHATONNET, J. et VIAL, J. (1951). Variations de la teneur en adrénaline des capsules surrénales du rat en fonction de divers facteurs biologiques. *J. Physiol. Paris*, **43**, 755-757.

JOUAN, P. (1968). Aspects récents de la physiologie et de la biochimie de la glande pinéale. II. Propriétés biologiques de la glande pinéale. *Path. et Biol.*, **16**, 209-225.

JOYCE, D. et SUMMERFIELD, A. (1966). Effects of drugs related to serotonin on water intake and defecation in rats. Implications for behavioural studies. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **161**, 489-494.

KLINGMAN, G. I. (1969). 5-Hydroxytryptamine levels in peripheral organs of immunosympathectomized rats. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2061-2067.

KRAKOFF, L. R., CHAMPLAIN, J. de et AXELROD, J. (1967). Abnormal storage of norepinephrine in experimental hypertension in the rat. *Circulat. Res.*, **21**, 583-591.

LEDUC, J. (1961). Catecholamines production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta physiol. scand.*, **53**, suppl. 183, 101 pp.

LEVY, J. (1957). La sérotonine. *J. Physiol Paris*, **49**, 879-931.

MANCA, P., MIELE, E., PASSARELLI, E. et PREZIOSI, P. (1963). Modificazioni corticosurrenaliche da reserpina, da formalina e da Piromen in animali pretrattati o meno con iproniazide. *Arch. ital. Sci. farmacol.*, **13**, 195-197.

MONTAGU, K. A. (1959). Seasonal changes of the catechol compounds present in rat tissues. *Biochem. J.*, **71**, 91-99.

PAGE, I. H. (1952). The vascular action of natural serotonin, 5- and 7-hydroxytryptamine and tryptamine. *J. Pharmacol.*, **105**, 58-73.

PAGE, I. H. (1958). Cardiovascular actions of serotonin (5-hydroxytryptamine). In : *5-Hydroxytryptamine*, Pergamon press, Lewis, New-York, London, Paris, Los-Angeles, 93-108.

PARK, C. S., CHU, C. S., PARK, Y. S. et HONG, S. K. (1968). Effect of 5-hydroxytryptamine on renal function of the anesthetized dog. *Amer. J. Physiol.*, **214**, 384-388.

PREZIOSI, P., SCAPAGNINI, N. et NISTICÓ, G. (1968). Brain serotonin depletors and adrenocortical activation. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1309-1313.

RANSCHKOLL, E. et FARRELL, G. (1956). Evidence for diencephalic regulation of aldosterone secretion. *Endocrinology*, **59**, 526-531.

ROSENKRANTZ, H. (1959). A direct influence of 5-hydroxytryptamine on the adrenal cortex. *Endocrinology*, **64**, 355-362.

ROSENKRANTZ, H. et LAFERTE, R. O. (1960). Further observations on the relationship between serotonin and the adrenal. *Endocrinology*, **66**, 832-841.

SAPIRSTEIN, L. A., BRANDT, C. et DRURY, D. R. (1950). Production of hypertension in rat by substituting hypertonic chloride solution for drinking fluid. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., **73**, 82-85.

SCHAEPDRYVER, A. F. DE et PREZIOSI, P. (1959). Iproniazide et effets pharmacologiques sur la médullo-cortico-surrénale. *Arch. int. Pharmacodryn.*, **119**, 506-516.

SCHAEPDRYVER, A. F. DE, TAQUINI, A. C., BERNARD, J. P. et HEYMANS, C. (1963). Tissue catecholamines in chronic renal hypertension. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **142**, 260-266.

SELYE, H. (1961). *The pluricausal cardiopathies.* C. Thomas, Springfield, 438 pp.

SENDEROFF, E., WARNER, R. R. P. et BARONOFSKY, I. D. (1962). Blood serotonin levels in dogs with acute myocardial infarction produced by coronary ligation. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, **44**, 78-83.

SERRANO, P. A., MONROY, J. R., ANGEL, A. R., LALA, B. C. et TEJADA, A. L. (1966). Changes of tissue serotonin and catecholamine concentrations after asphyxia and anoxia. *Dis. Chest*, **49**, 507-511.

SOROKINA, T. A. (1965) — en russe — L'excrétion urinaire des catécholamines libres chez les malades avec maladie hypertensive. In : *Vtoraja biokhimicheskaja Konferencija Pribaltijskikh respublik i berorusskoj S.S.S.R., Materialy Konferencij*, Izdat Zinatne, Riga., 22 × 17,5, 367-369.

SPANN, J. F. Jr., CHIDSEY, C. A., POOL, P. E. et BRAUNWALD, E. (1965). Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the guinea pig. *Circulat. Res.*, **17**, 312-321.

SPÄT, A. VON et STURCZ, J. (1966). Untersuchung des angiotensin-aldosteron-systems an natriumbelasteten ratten. *Endokrinologie Dtsch*, **50**, 179-182.

SPERANSKIS, M. (1967) — en russe — L'état du système sympathosurrénal au cours du développement de l'hypertension artérielle. *Kardiologija, S.S.S.R.*, **7**, 24-26.

TOUSSAINT, C. H., WOLTER, R. et SIBILLE, P. (1953). Effets de l'ingestion de grandes quantités de chlorure de sodium chez le rat. *C.R. Soc. Biol. Paris.* **147**, 1637-1639.

UDENFRIEND, S., WEISSBACH, H. et BOGDANSKI, D. F. (1957). Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan. *J. biol. Chem.*, **224**, 803-810.

VALZELLI, L. et GARATTINI, S. (1968). Behavioural changes and 5-HT turnover in animals. *Advanc. Pharmacol.*, **6**, part B, 249-260.

VAPAATALO, H. I., TORSTI, P. et PAASONEN, M. K. (1968). Some effects of prolonged saline intake in rats. *Ann. Méd. exp. Biol. Fenn.*, **46**, 49-52.

VELLY, J., IMBS, J. L., SCHREIBER, A. et SCHWARTZ, J. (1968). Noradrénaline cardiaque et rénale au cours de l'hypertension artérielle de type Goldblatt chez le rat. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **162**, 785-790.

WESTERMANN, E. O., MAICKEL, R. P. et BRODIE, B. B. (1961). Untersuchungen über den mechanismus einer Reserpin. Wirkung auf die hypophyse. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **241**, 189-190.

WESTERMANN, E. O., MAICKEL, R. P. et BRODIE, B. B. (1962). On the mechanism of pituitary — adrenal stimulation by reserpine. *J. Pharmacol.*, **138**, 208-217.